MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}MICRONOR®

Comprimés de noréthindrone, USP

0,35 mg

Contraceptif oral

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario)
M3C 1L9

www.janssen.ca

Date de préparation :
avril 1972

Date de révision :
19 décembre 2012

Numéro de contrôle de la présentation : 158860

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMICRONOR®

Comprimés de noréthindrone, USP
0,35 mg

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

Contraceptif oral stéroïdien synthétique.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le mécanisme de l'action contraceptive des comprimés MICRONOR® est fondé sur plusieurs causes, principalement au niveau local pelvien et, à un degré moindre, au niveau généralisé. L'effet hormonal est surtout progestatif.

Les effets pelviens comprennent les changements dans la glaire cervicale et dans l'endomètre. Les effets généralisés comprennent principalement l'inhibition de la sécrétion des gonadotropines hypophysaires qui, à son tour, empêche la maturation folliculaire et l'ovulation.

Les études réalisées par Moghissi[2,3,4], Beck[5], Fortier et Lefebvre[4,6], entre autres suggèrent les effets suivants par ordre de priorité :

1. Changements inhibiteurs au niveau de la glaire cervicale, dont l'augmentation de la viscosité et du contenu cellulaire, qui inhibent le transport ou la migration du sperme. Les changements dans la glaire cervicale atteignent leur maximum 3 à 4 heures après la prise du comprimé MICRONOR® et le risque de pénétration du sperme reste faible pendant 16 à 19 heures.
2. Inhibition de la FSH et de la sécrétion de pointe de la LH.
3. Ovulation anormale et anomalie fonctionnelle du corps jaune. (Il se peut que les concentrations sériques de progestérone soient inhibées au cours de la seconde moitié du cycle menstruel où elles sont généralement basses, c'est-à-dire dysphasiques). Les concentrations sériques d'œstrogènes peuvent devenir supérieures à la normale au début du cycle.
4. Changements endométriaux (progestatifs) défavorables à l'implantation.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les comprimés MICRONOR® sont indiqués pour la prévention de la grossesse.

Les comprimés MICRONOR® contiennent une dose faible de noréthindrone, non additionnée

d’un œstrogène. Ces pilules ne renfermant qu’un progestatif sont souvent appelées « pilules à progestatif seul » ou « minipilules ».

CONTRE-INDICATIONS

Les pilules à progestatif seul ne devraient pas être utilisées par les femmes qui présentent les problèmes suivants :

1. grossesse soupçonnée ou diagnostiquée;
2. maladie hépatique active ou antécédents et/ou présence de tumeurs bénignes ou cancéreuses du foie;
3. cancer du sein connu ou soupçonné;
4. saignements vaginaux anormaux n'ayant pas fait l'objet d'un diagnostic;
5. hypersensibilité à l'un des composants du produit.

MISES EN GARDE

LES PILULES À PROGESTATIF SEUL RENFERMENT MOINS DE PROGESTATIF QUE LES PILULES CONTRACEPTIVES COMBINÉES (« LA PILULE ») QUI RENFERMENT À LA FOIS UN ŒSTROGÈNE ET UN PROGESTATIF. CETTE MONOGRAPHIE DE PRODUIT NE TRAITE DONC PAS DES RISQUES GRAVES POUR LA SANTÉ QUI ONT ÉTÉ ASSOCIÉS À L'ÉLÉMENT ŒSTROGÈNE DES CONTRACEPTIFS ORAUX COMBINÉS.

1. La cigarette augmente le risque d'effets indésirables graves au niveau du cœur et des vaisseaux sanguins. Le risque augmente avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs oraux âgées de plus de 35 ans. Il faudrait conseiller aux femmes de ne pas fumer.

2. Grossesse extra-utérine
   L'incidence de grossesse extra-utérine parmi les utilisatrices de contraceptifs oraux à progestatif seul est de 5 par 1 000 années-femmes. Jusqu'à 10 % des grossesses signalées lors des études cliniques réalisées auprès d'utilisatrices de contraceptifs oraux à progestatif seul sont extra-utérines. Bien que l'on doive surveiller l'apparition de symptômes de grossesse extra-utérine, des antécédents de grossesse extra-utérine ne représentent pas une contre-indication à l'emploi de cette méthode de contraception. Le personnel médical doit envisager la possibilité d'une grossesse extra-utérine chez les femmes qui deviennent enceintes ou se plaignent de douleurs abdominales basses pendant la prise de contraceptifs oraux à progestatif seul.

3. Retard de l'atrésie folliculaire/kystes ovariens
   En cas de développement folliculaire, l'atrésie du follicule est parfois retardée et le follicule peut continuer à se développer au-delà de la taille qu'il atteindrait lors d'un cycle non traité. De façon générale, ces follicules hypertrophiés disparaissent spontanément. Ils

sont souvent asymptomatiques, bien qu'ils soient parfois associés à une légère douleur abdominale. Dans de rares cas, ils peuvent se tordre ou éclater, nécessitant une intervention chirurgicale.

4. Cancer du sein et des organes reproducteurs

Certaines études épidémiologiques réalisées auprès d'utilisatrices de contraceptifs oraux ont indiqué une augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein, en particulier chez les femmes jeunes, apparemment liée à la durée du traitement. Ces études portaient essentiellement sur les contraceptifs oraux combinés. Les contraceptifs hormonaux contenant de la progestérone uniquement n'ont pas été utilisés à grande échelle, mais des données permettent de déterminer que l'utilisation de pilules à progestatif seul pourrait augmenter ce risque également.

Les résultats d'une méta-analyse effectuée à partir de 54 études épidémiologiques ont montré une faible augmentation de la fréquence des diagnostics de cancer du sein chez les femmes qui utilisent actuellement des contraceptifs oraux ou qui en ont utilisé au cours des 10 dernières années, comparativement à celles qui n'en ont jamais pris. Les cas de cancer du sein diagnostiqués chez les femmes qui ont déjà pris de tels contraceptifs tendent à être moins évolués sur le plan clinique que les cas de cancer du sein diagnostiqués chez les femmes qui n'en ont jamais pris.

Le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, qu'elles aient pris ou non des contraceptifs oraux. Bien que le risque augmente en général avec l'âge, le nombre excédentaire de cas de cancer du sein diagnostiqués chez les femmes qui utilisent actuellement ou qui ont utilisé récemment des pilules à progestatif seul est faible en regard du risque global de cancer du sein. Les données de ces études sont insuffisantes pour qu'il soit possible d'établir une relation de causalité. La tendance observée vers une augmentation du risque pourrait s'expliquer par le diagnostic plus précoce du cancer du sein chez les utilisatrices de contraceptifs oraux ou par les effets biologiques de ces agents, ou encore par une combinaison de ces deux facteurs.

Les principaux facteurs de risque du cancer du sein sont le vieillissement et des antécédents familiaux marqués. Parmi les autres facteurs de risque établis figurent l'obésité, la nulliparité et l'âge avancé au moment de la première grossesse à terme.

Les données semblent indiquer que, sur 10 000 femmes qui ont utilisé les pilules à progestatif seul pendant une période allant jusqu'à cinq ans, mais qui en ont interrompu la prise avant l'âge de 20 ans, il y aurait moins de un cas excédentaire de cancer du sein diagnostiqué dans les 10 années subséquentes, comparativement aux femmes qui n'ont jamais pris de pilules à progestatif seul. Parmi celles qui en interrompent la prise avant l'âge de 30 ans, après les avoir utilisées pendant 5 ans, le nombre estimé de cas excédentaires serait de 2 ou 3 (en plus des 44 cas de cancer du sein observés dans ce groupe d'âge sur 10 000 femmes n'ayant jamais pris de contraceptifs oraux). Chez celles qui en interrompent la prise avant l'âge de 40 ans, après les avoir utilisées pendant 5 ans, le nombre estimé de cas excédentaires diagnostiqués serait de 10 dans les 10 années qui suivent (en plus des 160 cas de cancer du sein observés dans ce groupe d'âge sur

10 000 femmes n’ayant jamais pris de contraceptifs oraux).

On devrait enseigner les techniques d’auto-examen des seins aux femmes qui reçoivent des contraceptifs oraux. Celles-ci devraient informer leur médecin si elles détectent une masse. Un examen clinique annuel des seins est également recommandé.

Il importe d’informer les patientes que les utilisatrices de contraceptifs oraux, quels qu’ils soient, semblent présenter un risque légèrement accru de diagnostic de cancer du sein, par rapport aux femmes qui n’en ont jamais pris.

Les femmes atteintes de cancer du sein ne devraient pas utiliser de contraceptifs oraux parce qu'on n'a pas clairement déterminé le rôle des hormones femelles dans le cancer du sein.

Certaines études suggèrent que l'utilisation de contraceptifs oraux a été associée à une augmentation du risque de formation d’une néoplasie intra-épithéliale cervicale dans certaines populations de femmes. On n'a toutefois pas établi dans quelle mesure la situation pouvait être liée aux différences dans le comportement sexuel ou à d’autres facteurs. Les données qui permettraient de déterminer si l'utilisation de pilules à progestatif seul augmente le risque de développer une néoplasie intra-épithéliale cervicale restent insuffisantes.

5. Céphalées

   On arrêtera de prendre le médicament dès le premier signe de céphalée sévère d'étiologie inconnue ou en cas d'aggravation de migraines préexistantes.

6. Saignements vaginaux

   Des cycles menstruels irréguliers sont fréquents chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux à progestatif seul. Si les saignements génitaux suggèrent une infection, un cancer ou toute autre situation anormale, on devrait procéder à l'élimination de ces causes non pharmacologiques. En cas d'aménorrhée prolongée, on devra évaluer la possibilité d'une grossesse.

PRÉCAUTIONS À PRENDRE

INFECTIONS TRANSMISES SEXUELLEMENT

Les contraceptifs oraux **NE PROTÈGENT PAS** contre les infections sexuellement transmissibles (IST), y compris le VIH/sida. Pour obtenir une protection contre les IST, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex ou en polyuréthane **EN MÊME TEMPS QUE** les contraceptifs oraux.

1. Examen médical et suivi

   Avant toute utilisation de contraceptifs oraux, il faut effectuer une anamnèse et un examen clinique complets, y compris une lecture de la tension artérielle. Les seins, le

foie, les extrémités et les organes reproducteurs doivent être examinés. Un frottis de Papanicolaou (Pap) doit être réalisé chez la femme sexuellement active.

Le premier examen de contrôle doit avoir lieu après trois mois d'utilisation. Par la suite, un examen doit être effectué au moins une fois par année, ou plus fréquemment si indiqué. L'examen annuel doit comporter les mêmes vérifications et examens effectués au moment de l'examen initial (décrit ci-dessus) ou être conforme aux recommandations de l'Atelier canadien sur le dépistage du cancer du col utérin. Selon ces recommandations, les femmes chez qui deux frottis de Papanicolaou consécutifs donnent des résultats négatifs pourraient subir cette épreuve tous les trois ans jusqu'à l'âge de 69 ans.

2. Grossesse

La femme enceinte ne doit pas prendre de contraceptifs oraux. Toutefois, s'il y a conception au cours de l'utilisation des contraceptifs oraux, aucune donnée concluante n'indique que le progestatif contenu dans le contraceptif oral affectera le développement de l'enfant.

3. Allaitement

Chez la majorité des femmes, les contraceptifs à progestatif seul tels que MICRONOR® n'ont pas d'effet sur la quantité ou la qualité du lait maternel ni sur la durée de l'allaitement. Toutefois, des cas isolés de diminution de la production du lait maternel ont été signalés dans le cadre de la surveillance postcommercialisation. Des études sur différents contraceptifs oraux à progestatif seul ont montré que de petites quantités de progestatif passent dans le lait maternel des mères qui allaitent, entraînant ainsi un taux d'hormones stéroïdiennes décelable dans le plasma du nourrisson.

Aucun effet indésirable n'a été observé sur la santé, la croissance ou le développement du nourrisson.

4. Néoplasie hépatique

Les tumeurs hépatiques sont d'incidence faible, qu'elles soient bénignes (adénomes hépatiques) ou malignes (carcinomes hépatocellulaires). Des études cas-témoins ont indiqué qu'une augmentation du risque de ces tumeurs est possible en association avec l'utilisation de contraceptifs oraux, ainsi qu'avec leur durée d'utilisation. La rupture d'adénomes hépatiques bénins peut entraîner le décès par hémorragie intra-abdominale. Les données qui permettraient de déterminer si l'utilisation de pilules à progestatif seul accroît le risque de développer une néoplasie hépatique sont insuffisantes.

5. Migraines et céphalées

L'apparition ou l'exacerbation d'une migraine ou l'apparition d'une céphalée inhabituelle récurrente, persistante ou intense, exigent l'interruption de la prise de contraceptifs oraux et une étude des causes.

6. Métabolisme des hydrates de carbone et des lipides

Certaines utilisatrices peuvent subir une légère détérioration de la tolérance au glucose, avec des augmentations du taux d'insuline plasmatique, bien que, chez les femmes atteintes de diabète sucré qui utilisent des contraceptifs oraux à progestatif seul, les

besoins en insuline ne changent pas en général. On doit toutefois surveiller de près les femmes prédiabétiques et diabétiques en particulier quand elles prennent des pilules à progestatif seul.

Le métabolisme des lipides est parfois altéré : les HDL, les HDL_2 et les apolipoprotéines A-I et A-II peuvent diminuer alors que la lipase hépatique peut augmenter. Le traitement n'a habituellement aucun effet sur le cholestérol total, les HDL_3, les LDL ou les VLDL.

7. Troubles de l'émotivité

Les femmes ayant des antécédents de troubles de l'émotivité, surtout de type dépressif, sont plus sujettes à une rechute si elles prennent des contraceptifs oraux. Dans les cas de rechute grave, l'essai d'une autre méthode de contraception devrait aider à déterminer s'il existe une relation de cause à effet. Les femmes atteintes du syndrome prémenstruel peuvent avoir une réaction variable aux contraceptifs oraux, allant de l'atténuation des symptômes à l'aggravation de l'affection.

8. Analyses de laboratoire

Les résultats des analyses endocriniennes suivantes peuvent être modifiés par la prise de contraceptifs oraux à progestatif seul :

- Les concentrations de globuline liée aux hormones sexuelles (SHBG) peuvent être diminuées.
- Les concentrations de thyroxine peuvent être diminuées, en raison d'une baisse de la globuline fixant la thyroxine (TBG).

Les résultats des analyses de laboratoire doivent être interprétés à la lumière du fait que la patiente prend des contraceptifs oraux. Les concentrations de LH et de FSH sont inhibées par l'emploi de contraceptifs oraux. On attendra 2 semaines après l'arrêt de la prise de contraceptifs oraux avant de procéder à ces dosages.

9. Prélèvements de tissus

Lorsqu'on demande à un anatomo-pathologiste d'examiner un frottis vaginal ou un prélèvement obtenu par suite d'une intervention chirurgicale, on doit l'informer du fait que le prélèvement provient d'une femme qui prend des contraceptifs oraux.

10. Retour à la fécondité

Les données disponibles indiquent une reprise rapide de l'ovulation normale et un retour sans retard à la fécondité après l'arrêt de la prise de contraceptifs oraux à progestatif seul.

11. Aménorrhée

Les femmes ayant des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou d'irrégularité menstruelle peuvent continuer d'avoir des cycles anovulatoires ou devenir aménorrhéiques après que le traitement au progestatif a pris fin.

L'aménorrhée, surtout si elle s'accompagne de galactorrhée, qui persiste pendant six mois ou plus après l'interruption du traitement, nécessite un examen attentif de la fonction hypothalamo-hypophysaire.

12. Interactions médicamenteuses

Il est important de vérifier tous les médicaments, d'ordonnance ou en vente libre, y compris les remèdes et les préparations à base de plantes, que prend une femme avant de lui prescrire des contraceptifs oraux.

Certains antiépileptiques sont connus pour activer ou inhiber nombre d'enzymes hépatiques appartenant au système du cytochrome P450. Voir le tableau 1 pour connaître la liste des médicaments qui peuvent réduire l'efficacité de MICRONOR®.

Les médecins sont priés de consulter la monographie des médicaments utilisés en même temps que MICRONOR® pour obtenir de plus amples renseignements sur les interactions avec les contraceptifs hormonaux ou le risque de modifications enzymatiques et le besoin possible d'ajuster la dose.

Des études *in vitro* suggèrent que le charbon activé se lie à la noréthindrone; cependant, l'effet thérapeutique de la noréthindrone n'est pas affecté si le charbon activé est administré trois heures après la dernière dose ou 12 heures avant la suivante.

Consulter *Contraceptifs oraux, rapport 1994* (chapitre 8), préparé par Santé Canada, pour d'autres renseignements sur les interactions médicamenteuses possibles avec les contraceptifs oraux, d'après Dickey RP, éd. : Managing Contraceptive Pill Patients, 5e édition, EMIS Inc. Medical Publishers 1987.

Tableau 1 : Médicaments pouvant diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux

Classe de composé	Médicament	Mécanisme proposé	Intervention suggérée
Anticonvulsivants	carbamazépine éthosuximide phénobarbital phénytoïne primidone rufinamide	Induction des enzymes microsomales hépatiques; intensification de la fixation du progestatif à la globuline liant les stéroïdes sexuels.	Employer des doses plus fortes de C.O. (50 mcg d'éthinylestradiol), administrer un autre médicament ou recourir à une autre méthode.
Antituberculeux	rifabutine rifampicine	Intensification du métabolisme des progestatifs.	Utiliser une autre méthode.
Antifongiques	griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs.	Utiliser une autre méthode.
Inhibiteurs de la protéase du VIH	nelfinavir inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir darunavir (fos)amprénavir lopinavir	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase	névirapine	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode.

inverse			
Sédatifs et hypnotiques	benzodiazépines barbituriques hydrate de chloral glutéthimide méprobamate	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Pour un traitement à court terme, employer une méthode auxiliaire ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, employer une autre méthode ou des C.O. à doses plus élevées.
Autres médicaments	bosentan	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Envisager de passer à une méthode de contraception non hormonale ou d'ajouter une méthode de barrière aux traitements contraceptifs oraux.
	(fos)aprépitant	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Utiliser une autre méthode.

Des changements significatifs (augmentation ou diminution) des taux plasmatiques de noréthindrone ont été notés dans certains cas de co-administration d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Interactions médicament-plante médicinale

Les produits de phytothérapie contenant du millepertuis (*hypericum perforatum*) peuvent avoir un effet inducteur sur des enzymes hépatiques (cytochrome P450) et sur la P-glycoprotéine (transporteur), et de ce fait réduire l'efficacité des stéroïdes contraceptifs. Cela peut aussi entraîner des saignements intermenstruels.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables signalés en association avec l'utilisation de pilules à progestatif seul sont entre autres, les suivants :

- L'irrégularité menstruelle, qui représente l'effet secondaire le plus fréquemment signalé.
- Les saignements fréquents et irréguliers sont communs, alors que les épisodes prolongés de saignement et d'aménorrhée sont moins probables.
- Dans certaines études, les maux de tête, la sensibilité des seins, les nausées et les étourdissements sont plus fréquents parmi les utilisatrices de contraceptifs oraux à progestatif seul.
- Les effets secondaires androgéniques, comme l'acné, l'hirsutisme et le gain pondéral, sont rares.
- La diminution de la lactation, très rarement signalée.

Effets indésirables du médicament signalés dans le cadre des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés lors des essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

L'innocuité de MICRONOR® a été évaluée chez 3 099 femmes dans le cadre de deux études cliniques. De ce nombre, 2 925 femmes ont participé à une étude clinique portant sur MICRONOR® à 0,35 mg administré quotidiennement et 174 femmes ont participé à une étude clinique portant sur MICRONOR® administré à raison de 0,35 mg/jour pendant 21 jours/cycle. Les effets indésirables signalés par au moins 1,0 % des femmes traitées par MICRONOR® sont présentés au tableau 2.

Tableau 2 : Effets indésirables signalés par au moins 1,0 % des femmes traitées par MICRONOR® dans le cadre de deux études cliniques sur ce produit

Classe de systèmes-organes Effet indésirable	**MICRONOR®** **%** **(N = 3 099)**
Troubles du système nerveux	
Céphalées	5,6
Étourdissements	1,8
Troubles gastro-intestinaux	
Nausées	8,7
Vomissements	2,0
Troubles des organes de reproduction et du sein	
Métrorragie	34,3
Aménorrhée	5,4
Sensibilité au niveau des seins	1,3
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fatigue	1,0
Analyses	
Gain pondéral	1,0

Les effets indésirables signalés par moins de 1,0 % des femmes traitées par MICRONOR® (N = 3 099) dans les études cliniques décrites ci-dessus sont présentés au tableau 3.

Tableau 3 : Effets indésirables signalés par moins de 1,0 % des femmes traitées par MICRONOR® dans le cadre de deux études cliniques sur ce produit

Classe de systèmes-organes Effet indésirable
Troubles psychiatriques
Dépression
Nervosité
Troubles gastro-intestinaux
Troubles digestifs
Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Acné
Hirsutisme
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif
Douleur aux membres
Troubles des organes de reproduction et du sein
Écoulement génital
Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Œdème

<u>Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit</u>

Les effets indésirables de MICRONOR® notés pour la première fois dans le cadre du programme de pharmacovigilance portant sur ce produit sont énumérés au tableau 4.

Tableau 4 : Effets indésirables de MICRONOR® décelés dans le cadre du programme de pharmacovigilance – Déclarations spontanées

Troubles du système immunitaire
Réaction anaphylactique/anaphylactoïde, hypersensibilité
Troubles gastro-intestinaux
Douleurs abdominales
Troubles hépato-biliaires
Hépatite, ictère cholostatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Alopécie, éruption cutanée, éruption prurigineuse
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales
Grossesse ectopique
Troubles des organes de reproduction et du sein
Douleur aux seins, retard dans les menstruations, menstruations irrégulières, kyste ovarien, suppression de la lactation, hémorragie vaginale, ménorragie, saignements de retrait à l'arrêt de la prise du médicament

TRAITEMENT DU SURDOSAGE OU DE L'INGESTION ACCIDENTELLE

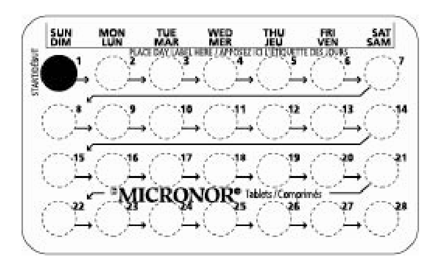
En cas de surdosage ou d'ingestion accidentelle par un enfant, le médecin doit surveiller le patient de près, quoiqu'en général, aucun traitement ne soit nécessaire. Au besoin, on peut pratiquer un lavage gastrique. Aucun rapport ne signale d'effets néfastes graves dus au surdosage. Un surdosage peut causer des nausées accompagnées de vomissements, et un saignement de retrait peut survenir chez les femmes. Il n'y a pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

MICRONOR® régime de 28 comprimés :
La posologie des comprimés MICRONOR® est d'un comprimé tous les jours pendant 28 jours, sans interruption.

Plaquette DISCRET de 28 jours



Pour commencer à prendre les pilules à progestatif seul

1. Pour le cycle d'instauration du traitement, les patientes devraient commencer entre le jour 1† et le jour 5, inclusivement, de leurs menstruations. Elles doivent ensuite continuer

à prendre un comprimé par jour jusqu'à ce que leur plaquette soit vide. Sans omettre un seul jour, elles doivent alors continuer à prendre MICRONOR® à partir d’une nouvelle plaquette.

† Si la première pilule à progestatif seul est prise un autre jour, il est recommandé d’utiliser une méthode de contraception auxiliaire (comme des condoms en latex ou en polyuréthane avec un spermicide en mousse ou en gelée) chaque fois que la patiente a des rapports sexuels au cours des 48 h suivantes.

2. En cas d'avortement spontané ou provoqué, la patiente peut commencer à prendre les pilules à progestatif seul dès le lendemain.

3. Les patientes doivent prendre une pilule à la même heure tous les jours pendant 28 jours. Après avoir terminé un distributeur, elles doivent en commencer une autre le jour suivant, EN FAISANT BIEN ATTENTION DE NE PAS SAUTER DE JOUR**.** Leur menstruation devrait survenir au cours des sept derniers jours d'utilisation de ce distributeur. Les comprimés MICRONOR® doivent être pris chaque jour, même lorsque la patiente a des saignements menstruels.

Allaitement

1. Les femmes qui font l’allaitement intégral (ne donnent à leur bébé ni aliments ni formule lactée) peuvent commencer à prendre les comprimés MICRONOR® six semaines après l’accouchement.

2. Les femmes qui font l’allaitement partiel (donnent aussi à leur bébé des aliments ou une formule lactée) ne doivent commencer à prendre les comprimés MICRONOR® que trois semaines après l’accouchement.

Changement de type de pilules

1. Pour passer d’une pilule combinée en régime de 21 jours à une pilule à progestatif seul, les patientes doivent prendre leur premier comprimé MICRONOR® (pilule à progestatif seul) le jour qui suit la prise de la dernière pilule combinée **active**.

   Si elles suivaient un régime de 28 jours, les patientes ne doivent prendre aucune des 7 pilules **inactives** du distributeur de pilules combinées.

   De nombreuses femmes ont des règles irrégulières quand elles passent aux pilules à progestatif seul, mais il s'agit là d'un effet normal auquel il faut s’attendre.

2. Les femmes qui passent d’une pilule à progestatif seul à une pilule combinée doivent prendre la première pilule combinée **active** le premier jour de leur menstruation, même si leur distributeur de pilules à progestatif seul n'est pas fini.

3. Si la patiente allaite son enfant, elle peut passer à une autre méthode de contraception à n'importe quel moment, à l'exception toutefois des pilules combinées qui sont à éviter tant qu'elle allaite son enfant ou au moins pendant six mois après l'accouchement.

Administration

Il est recommandé de prendre les comprimés MICRONOR® à la même heure tous les jours jusqu'à ce que le distributeur soit vide. Les pilules à progestatif seul doivent être prises tous les jours à la même heure car leur effet est lié au temps.

Quand le distributeur est terminé, soit après 28 jours, on commence le nouveau distributeur LE JOUR SUIVANT. Les utilisatrices ne doivent sauter aucun jour entre deux distributeurs.

Des vomissements ou une diarrhée peuvent diminuer l'absorption des contraceptifs oraux et donc diminuer leurs concentrations sériques, ce qui peut réduire l'efficacité contraceptive. Les médecins devraient informer les patientes de la nécessité d'une méthode contraceptive auxiliaire en cas de symptômes gastro-intestinaux de ce type.

Chez les femmes qui prennent de manière concomitante d'autres médicaments ou des produits à base d'herbes médicinales, le bon fonctionnement de la pilule peut être moins certain. Se référer à la section Interactions médicamenteuses pour une liste de médicaments qui peuvent diminuer l'efficacité de MICRONOR® ou augmenter la survenue de saignements intermenstruels. On devrait leur conseiller d'utiliser une méthode de contraception auxiliaire jusqu'à ce qu'elles puissent faire le point sur les interactions médicamenteuses possibles avec leur médecin ou le personnel de leur clinique.

Dose oubliée

Si la patiente a dépassé de plus de trois heures la prise de sa pilule à progestatif seul, elle doit prendre la pilule oubliée dès qu'elle s'aperçoit de l'omission puis reprendre les pilules à progestatif seul à l'heure habituelle.

Informez les patientes de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception auxiliaire chaque fois qu'elles ont des rapports sexuels au cours des 48 h suivant l'oubli d'une pilule.

Si les patientes oublient plus d'une pilule deux mois de suite, discutez avec elles des moyens qui pourraient faciliter la prise de pilule ou de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.

Conseils à donner

Les considérations suivantes sont à discuter avec les futures utilisatrices avant de prescrire les contraceptifs oraux à progestatif seul :

- la nécessité de prendre la pilule à la même heure tous les jours, y compris pendant tout épisode de saignement;
- le besoin d'utiliser une méthode de contraception auxiliaire, telle qu'un condom avec un spermicide, au cours des 48 h suivantes chaque fois que l'on prend un contraceptif oral à progestatif seul avec trois heures de retard ou plus;

- les effets secondaires possibles des contraceptifs oraux à progestatif seul et notamment l'irrégularité menstruelle;
- le besoin d'informer le clinicien de tout épisode de saignement prolongé, d'aménorrhée ou de douleurs abdominales intenses;
- l'importance d'utiliser une méthode de protection à barrière en même temps qu'un contraceptif oral à progestatif seul si la femme risque de s'exposer ou d'exposer son partenaire à des ITS ou au VIH.

RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE
Dénomination commune : Noréthindrone
Nom chimique : 17-hydroxy-19-nor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-one
Formule développée :

Poids moléculaire : 298,42 Formule moléculaire : $C_{20}H_{26}O_2$

DESCRIPTION
La noréthindrone est une poudre cristalline inodore, blanche à blanc crème, dont le point de fusion se situe entre 202 et 208 °C. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le chloroforme et dans le dioxanne, peu soluble dans l'alcool et légèrement soluble dans l'éther.

COMPOSITION
Chaque comprimé MICRONOR® (vert, insécable, gravé « ORTHO 0.35 » de chaque côté) contient 0,35 mg de noréthindrone. Chaque comprimé contient également des ingrédients inertes, à savoir : polyvinylpyrrolidone, lactose, amidon, stéarate de magnésium, colorants D&C vert n° 5 et D&C jaune n° 10.

RECOMMANDATIONS POUR L'ENTREPOSAGE
Conserver entre 15 et 30 °C. Laisser le contenu dans l'emballage protecteur jusqu'à son utilisation.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Les comprimés MICRONOR® sont présentés dans un distributeur en plaquette DISCRET de 28 jours qui contient :

- 28 comprimés VERTS contenant chacun 0,35 mg de noréthindrone.

PHARMACOLOGIE ANIMALE

Le dosage biologique de la noréthindrone selon la méthode Clauberg a indiqué une puissance orale environ 5 fois supérieure à celle de l'éthistérone et au moins 20 fois supérieure à celle de la progestérone[8]. Mais d'après le test McGinty, la noréthindrone n'entraîne aucun effet progestatif et ne maintient pas la grossesse chez la lapine ovariectomisée[9].

Administrée par voie sous-cutanée, la noréthindrone produit un effet œstrogénique sur le système reproducteur de la rate, qui correspond à moins de 1 % de l'effet œstrogénique de l'œstrone. Les mêmes tests ont indiqué que l'administration par voie orale augmentait de 10 à 25 fois la puissance œstrogénique de l'agent[9]. Inversement, l'activité anti-œstrogénique de la noréthindrone telle que mesurée en se basant sur le poids de l'utérus de rate et les tests de kératinisation vaginale est de 30 à 40 fois celle de la progestérone[10].

La noréthindrone a été soumise à des dosages androgéniques basés sur le gain pondéral des vésicules séminales et des prostates ventrales de rats castrés. Aucun effet significatif sur l'un ou l'autre organe n'a pu être détecté après l'administration de 12 mg en doses fractionnées sur une période de 14 jours[11].

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Après l'administration par voie orale de 10 à 20 mg de noréthindrone par jour, l'endomètre de la femme présente des altérations progestatives marquées[12,13]. À ce point de vue, une association de 1 mg de noréthindrone et de 50 µg de mestranol administrée de façon quotidienne maintiendra la glaire cervicale dans un état compatible avec la glaire observée dans la phase lutéale du cycle menstruel[14,15]. Cette dernière réaction peut être due à l'activité anti-œstrogénique de la noréthindrone. La noréthindrone a un effet inhibiteur sur l'endomètre et cela a été utilisé pour élaborer un dosage de l'activité anti-œstrogénique[16]. Cette inhibition de l'endomètre est intensifiée avec des doses plus élevées du médicament, de l'ordre de 0,05 à 1 mg/jour.

Bien que le concept de l'inhibition endométriale soit utile pour mesurer l'activité anti-œstrogénique, on doit également considérer son rôle comme indicateur de l'activité antigonadotrope. Des doses quotidiennes de 10 mg, 2,5 mg et 0,5 mg ont entraîné des signes indiquant la capacité d'inhibition de l'ovulation de la noréthindrone. La présence ou l'absence d'ovulation a été basée sur la quantité de prégnandiol excrété dans l'urine des patientes traitées. Le tableau 5 illustre l'incidence des cycles ovulatoires.

Tableau 5 : Effet de la noréthindrone sur l'ovulation (administration cyclique de 20 jours), tel que déterminé par le prégnandiol urinaire

Dose mg/jour	Nombre de cycles traités	Nombre d'ovulations
10,0	45	2
2,5	7	1
0,5	52	5

La visualisation directe de l'ovaire après laparotomie est venue appuyer l'effet inhibiteur de la noréthindrone sur l'ovulation. Cinq femmes qui présentaient des taux de prégnandiol compatibles avec l'ovulation dans le cycle précédant immédiatement le traitement ont reçu 2 mg de noréthindrone par jour de façon continue pendant un maximum de 3 mois avant de subir une intervention élective. Dans tous les cas, on n'a observé aucun follicule mûr ni corps jaune.

Plusieurs auteurs ont mis en doute les conclusions sur le caractère androgénique de la noréthindrone contenue dans les contraceptifs oraux et sur la portée de ces constatations, étant donné que le concept de « virilisation » du fœtus femelle était basé sur la prise de doses s'élevant jusqu'à 200 mg/jour par des femmes enceintes pendant des périodes durant jusqu'à 34 semaines[18-37].

Ce sujet a été bien documenté dans la littérature médicale, comme le révèlent les citations suivantes[38] :

> « La possibilité de virilisation du fœtus et une augmentation des anomalies du fœtus si on prend des contraceptifs oraux après la conception a été rapidement reconnue comme un risque hypothétique. Cela était basé en partie sur le caractère androgénique des stéroïdes 19-nor chez les animaux de laboratoire et en partie sur des rapports de plusieurs cas où des femmes enceintes avaient pris des doses élevées de progestatifs pour des raisons thérapeutiques au cours des 13 premières semaines de grossesse.
>
> Malgré les rapports assez fréquents de femmes qui ont continué à prendre des contraceptifs oraux après la conception sans se rendre compte qu'elles étaient enceintes, on n'a pas signalé de cas de virilisation du fœtus ni d'augmentation des anomalies du fœtus liée à la prise de ce médicament.
>
> On pense que cela est dû au fait que la dose de progestatif contenue dans les contraceptifs oraux est nettement plus faible que la quantité requise pour entraîner ces effets. »

On n'a pas signalé de virilisation du fœtus avec l'emploi des comprimés MICRONOR®.

Études de fertilité post-thérapeutique
Dans le petit nombre de patientes disponibles pour la période de suivi de l'étude, on n'a pas noté de problèmes chez les patientes désirant concevoir. Parmi les patientes connues pour avoir conçu, 91 % (39/43) ont conçu en moins de trois mois et 9 % de plus (4/43) ont conçu en moins de 12 mois.

TOXICOLOGIE

Des études de toxicité subaiguë et chronique ont été réalisées avec la noréthindrone. L'étude de toxicité la vie durant chez des chiens a été terminée. L'étude de toxicité la vie durant chez les singes est achevée.

Étude à court terme chez le rat
Les vésicules séminales de rats mâles immatures recevant 1 mg de noréthindrone par jour par

voie orale pendant 41 jours pesaient environ 1/10 du poids des vésicules des rats témoins. Le poids de la prostate centrale, des testicules et des muscles releveurs de l'anus était également plus faible dans le groupe traité que dans le groupe témoin. Chez les rats mâles adultes intacts, des doses orales s'élevant jusqu'à 8 mg/kg par jour de noréthindrone, administrées pendant 14 jours, ont produit une inhibition considérable de la croissance de ces organes. Les testicules, les vésicules séminales et les prostates semblaient toutefois être mûrs au point de vue histologique.

Études à long terme chez le singe

L'administration orale à long terme de noréthindrone à des singes rhésus femelles n'a entraîné que des changements temporaires dans les fonctions ovariennes.

Six singes ont été traités pendant deux ans et 12 pendant un an avec 2,5 mg par jour pendant 21 jours de chaque cycle. Cela est comparable à une posologie de 25 mg par jour pendant huit ans et quatre ans chez la femme. Les observations faites dans cette étude ne sont pas nécessairement comparables aux effets d'une administration quotidienne continue de noréthindrone.

Des études exhaustives ont été réalisées sur le sang, la moelle osseuse et divers autres tissus et organes, en particulier les ovaires. Les seules différences notables entre les animaux témoins et les animaux traités ont été observées au niveau des organes génitaux et de l'hypophyse. Les singes traités ne pouvaient pas être différenciés des animaux témoins par leur état de santé général, leur niveau d'attention ou leur comportement.

Les saignements commençaient habituellement le troisième ou le quatrième jour après l'arrêt de l'administration du médicament chaque mois, duraient trois à quatre jours et n'étaient jamais très marqués.

Les ovaires des animaux traités pendant un ou deux ans étaient petits, blanchâtres avec seulement de petits follicules visibles et sans signe de rupture récente du corps jaune. L'épithélium germinal était intact et la couche d'ovocytes primordiaux et de jeunes follicules semblait normale. À l'intérieur de cette couche corticale, on observait des follicules vésiculaires de petite et moyenne taille, et de nombreux corps atrésiques, vestiges de vieux follicules. Les follicules s'étaient développés normalement jusqu'à la phase vésiculaire, quand ils avaient dégénéré sans atteindre leur croissance pré-ovulatoire complète.

Les ovocytes semblaient normaux à tous les stades de développement jusqu'à la dernière étape pré-ovulatoire où la maturation était inhibée.

Les utérus des guenons traitées présentaient un endomètre prolifératif sans changements déciduaux dans le stroma. Les voies vaginales présentaient une kératinisation épithéliale modérée à considérable. Les glandes mammaires étaient en état de repos. L'hypophyse des singes traités présentait une diminution des cellules basophiles.

Les cycles ovulatoires normaux ont repris peu de temps après l'arrêt du traitement. La peau des régions sexuelles est devenue plus rouge, l'épithélium vaginal est devenu hautement kératinisé pendant l'ovulation et les corps jaunes se sont développés dans les ovaires. Le nombre et l'aspect

des ovules étaient normaux, comme le taux d'atrésie. Les endomètres étaient prolifératifs ou sécrétoires. La capacité de concevoir était également rétablie. Le taux de conception dans le groupe traité supportait favorablement la comparaison avec le taux de conception dans le groupe témoin. Les petits des animaux traités étaient tous normaux à la naissance et les femelles se développaient normalement.

Pour résumer, ces études ont permis de conclure que l'administration cyclique pendant 21 jours de noréthindrone pendant des périodes d'un et de deux ans a inhibé l'ovulation sans entraîner d'effets permanents sur la fonction ovarienne et la fécondité des singes.

Une étude supplémentaire a été réalisée chez 8 singes rhésus immatures, 4 mâles et 4 femelles, dans laquelle la noréthindrone a été administrée à raison de 2,5 mg/kg par jour, 5 jours par semaine pendant 183 jours.

Les examens sanguins, les biopsies ou l'autopsie n'ont indiqué aucun signe macroscopique ou microscopique de toxicité. Comme on pouvait s'y attendre, on a noté une atrophie testiculaire chez les mâles. On a également noté des signes de stimulation hormonale de la peau des régions sexuelles et des glandes mammaires dans les deux sexes, et de la muqueuse utérine chez les femelles.

Études longitudinales la vie durant chez le chien et le singe

Des études longitudinales la vie durant, qui portaient sur la noréthindrone administrée seule par voie orale à des chiens beagles (sur une durée de sept ans) et à des singes rhésus (sur une durée de 10 ans), sont aujourd’hui achevées[41].

Chiens :

Des chercheurs ont administré la noréthindrone par voie orale pendant 84 mois (sept ans) à des chiennes beagles adultes à des posologies de 0,007; 0,07 et 0,175 mg par kg et par jour (soit 1, 10 et 25 fois la posologie chez la femme). Un autre groupe d'animaux a reçu une solution d'agar à 0,25 % et a servi de groupe témoin. Chaque groupe comprenait seize animaux.

On n'a pas noté de changement notable dans le comportement général, le poids corporel, les paramètres ophtalmologiques ou hématologiques.

Les changements clinicopathologiques qui étaient considérés comme étant liés au médicament ont été une augmentation du fibrinogène, de la transaminase glutamique-pyruvique sérique et de la glycémie.

Les changements histopathologiques qui correspondaient à une exagération des effets pharmacologiques des médicaments étaient des changements kystiques dans l'utérus et la vésicule biliaire, et une inhibition de l'ovulation. L'étiologie de la présence de glandes du type endométrial dans le chorion de la membrane vaginale restait incertaine.

Cette étude d'innocuité de sept ans n'a révélé aucun changement adverse significatif attribuable à l'emploi à long terme de ce composé.

Singes :
Soixante-douze jeunes singes rhésus femelles adultes ont été réparties en quatre groupes de 16 animaux chacun. Elles ont reçu de la noréthindrone par voie orale pendant 10 ans, à des doses quotidiennes de 0,007, 0,07 et 0,35 mg/kg. Un autre groupe de singes a reçu un véhicule seulement et servait de groupe témoin.

Au cours de cette étude sur 10 ans, 15 singes sont morts ou ont été sacrifiés à la dernière extrémité (respectivement 3, 4, 3 et 5 singes pour les groupes témoin, posologie faible, posologie intermédiaire et posologie élevée). La mortalité est survenue durant les 75 premiers mois de l'étude et aucun cas n'a été considéré comme lié au médicament.

Les gains de poids dans les groupes traités ont généralement été parallèles à ceux constatés dans le groupe témoin, et les signes cliniques observés dans les groupes traités et témoin ont été comparables tout au long de l'étude.

Chez un singe recevant la posologie faible, une masse abdominale a été signalée à 36 mois et diagnostiquée ultérieurement comme un dépôt amyloïde localisé au foie.

Des pertes vaginales rouges ont été notées plus fréquemment et pour de plus longues durées dans le groupe témoin et le groupe à faible dose par rapport aux groupes recevant les doses intermédiaire et élevée.

Dans cette étude la glande mammaire n'a présenté aucune masse et aucune activité sécrétoire liées au médicament. Un singe recevant la posologie intermédiaire a présenté un nodule mammaire, palpable depuis le mois 106 de l'étude. Une augmentation des cas d'hyperplasie épithéliale canalaire affectant une glande mammaire, voire les deux, a été signalée (chez 1, 1, 1 et 3 singes respectivement dans les groupes témoin, à dose faible, à dose intermédiaire et à dose élevée).

La cytologie vaginale a indiqué la présence d'une augmentation du nombre de cellules immatures (principalement basales/parabasales) et souvent de cellules cervicales sur les frottis de la plupart des animaux recevant les posologies intermédiaire et élevée. Les cellules matures prédominaient sur les frottis des animaux recevant une posologie faible et les animaux témoins. Des cellules atypiques ont été signalées sur les frottis de quatre singes, l'un sous posologie élevée et les trois autres appartenant au groupe témoin. Ces cellules atypiques ont été observées chez le même singe sous posologie élevée à deux étapes temporelles différentes de l'étude, à 36 mois et à 51 mois. Dans le groupe témoin, la présence de cellules atypiques a été signalée chez trois singes différents, l'un au mois 51 de l'étude, le second au mois 68 et le troisième au mois 90.

Pour l'ensemble de cette étude sur 10 ans, les éléments clinicopathologiques saillants considérés comme liés au médicament sont les suivants : une augmentation dose-dépendante du fibrinogène, des valeurs sériques augmentées de transaminase glutamique-pyruvique d'apparition plus tardive au cours de l'étude dans l'un ou plus des groupes traités par rapport au groupe témoin, une diminution dose-dépendante du recaptage de la T_3, des augmentations dose-dépendantes de la T_4 (thyroxine) et de la T_3 (RIA) – l'index CF T_4 étant légèrement augmenté pour les posologies

intermédiaire et élevée, et enfin, un taux de triglycérides souvent plus élevé dans les groupes sous posologie plus élevée. Les examens histopathologiques du foie et de la thyroïde n'ont révélé aucune modification morphologique pouvant expliquer ces modifications. Celles-ci étaient statistiquement significatives à différentes étapes, qu'il s'agisse du fibrinogène, du recaptage de la T_3, de la T_4 (thyroxine) ou de la T_3 (RIA). Les différences entre les groupes traités pour ce qui est de la TGP sérique, de l'index CF T_4 et des triglycérides se sont avérées statistiquement significatives à des reprises peu fréquentes, mais sont néanmoins considérées comme liées au médicament. Toutes ces modifications ont été signalées lors de l'administration de contraceptifs oraux chez des femmes.

Les modifications pondérales des organes ont été considérées significatives si elles étaient semblables en poids absolu et relatif. Les poids moyens de la surrénale gauche et de l'ovaire droit ont été inférieurs dans le groupe à posologie élevée par rapport au groupe témoin, et (pour l'ovaire) au groupe à faible dose. Dans chaque cas, l'organe homologue tendait à être plus petit dans le groupe à dose élevée mais n'a pas atteint la significativité en poids absolu comme en poids relatif. Dans les groupes sous posologie intermédiaire et sous posologie élevée, le poids moyen de l'utérus a été plus bas que dans le groupe à faible dose et le groupe témoin. Les autres organes n'ont pas présenté de changements importants.

L'évaluation histopathologique a montré des changements au niveau des organes reproductifs, mais seulement aux posologies intermédiaire et élevée. Les caractéristiques de ces modifications étaient les suivantes : insuffisance du corps jaune, atrophie des muqueuses utérine et vaginale, atrophie du myomètre et augmentation de sécrétion du mucus au niveau du col de l'utérus. Toutes ces modifications ont été liées à l'action pharmacologique du médicament. Une amylose des îlots pancréatiques et parfois du myomètre a été observée peu fréquemment dans différents groupes de traitement.

L'administration orale de noréthindrone à des singes pendant 10 ans, à des doses allant de 0,007 à 0,35 mg/kg/jour, soit de 1 à 50 fois la dose clinique, a conduit à des manifestations cliniques et à des modifications pathologiques cliniques et morphologiques qui étaient attendues. Ces dernières sont attribuées à l'influence pharmacologique des stéroïdes sur les organes génitaux et sur les paramètres biochimiques hépatiques. En général, ces modifications ont été dose-dépendantes quand le groupe à faible dose était comparable au groupe témoin.

Tératologie

Une étude a été réalisée pour déterminer l'effet tératogène de la noréthindrone sur l'embryon et le fœtus en voie de développement de la rate à capuchon (de la lignée Long-Evans). La capacité du médicament à entraîner des résorptions et des malformations fœtales a été spécifiquement étudiée. À une dose de 0,7 mg/kg (qui correspond à environ 100 fois la dose utilisée chez la femme), aucun effet significatif sur le fœtus n'a été observé.

Une étude similaire a été réalisée sur les lapines New Zealand White. Comme dans l'étude avec les rates, aucun effet significatif sur les fœtus n'a été observé à une dose de 0,7 mg/kg.

Une étude périnatale et postnatale a été réalisée avec des rates à capuchon de la lignée Long-Evans pour déterminer les effets de la noréthindrone sur les derniers stades du développement

fœtal, le travail, la mise bas et l'allaitement, ainsi que sur la croissance et le rendement reproducteur de la nouvelle génération. À la dose élevée (0,35 mg/kg), on a noté un retard de croissance dans la génération F_1. À la dose plus faible (0,07 mg/kg), il y avait un retard du développement squelettique chez les fœtus mort-nés qui ont été retirés et colorés. Aucun autre effet significatif attribué au composé n'a été observé.

ÉTUDES CLINIQUES

La noréthindrone est disponible sur ordonnance depuis 1957 comme agent progestatif et a été beaucoup utilisée dans le traitement de l'aménorrhée, des irrégularités menstruelles, des saignements utérins fonctionnels, de la stérilité, des avortements habituels et des menaces d'avortements, de la tension prémenstruelle et de la dysménorrhée.

Depuis quelque temps, la noréthindrone est utilisée comme élément progestatif de plusieurs contraceptifs oraux, en association avec l'éthinylestradiol ou son éther 3-méthylique. Un nouveau concept de contraception a émergé des études sur les éléments progestatifs, à savoir l'utilisation continue de doses faibles aux quantités produisant la contraception tout en permettant les saignements menstruels[42-54].

Une évaluation de la noréthindrone a été réalisée avec des doses quotidiennes commençant à 0,05 mg. Les résultats contraceptifs sont résumés au tableau 6.

Tableau 6 : Taux de grossesse en fonction des doses de noréthindrone

Dose	Patientes	Grossesses	Taux de grossesse global
0,05 mg	110	13	40
0,1 mg	146	11	32,8
0,2 mg	297	16	13,6
0,5 mg	66	0	0
1 mg	21	0	0

Il est évident d'après le tableau ci-dessus que la noréthindrone administrée à des doses inférieures à 0,35 mg a entraîné une incidence inacceptable de grossesse. L'expérience a indiqué que des doses supérieures à 0,35 mg présentaient une plus grande variation dans la durée des intervalles intermenstruels.

Évaluation clinique des comprimés MICRONOR®

Volume

Les études cliniques réalisées jusqu'ici avec les comprimés MICRONOR® ont suivi 2 963 patientes qui ont complété un total de 26 713 mois d'utilisation.

Efficacité

Dans ce groupe, 55 grossesses sont survenues. Vingt-sept résultaient de l'échec de la méthode, entraînant un taux de grossesses corrigé de 1,2. Vingt-huit étaient attribuées à la patiente qui ne prenait pas les comprimés correctement, entraînant un taux de grossesses attribuables à la

patiente de 1,3. Le taux global de grossesses a donc été de 2,5.

Profil menstruel
Longueur des intervalles intermenstruels : 76 % des intervalles intermenstruels duraient de 19 à 60 jours.

Durée du flux menstruel : 75 % des observations étaient comprises entre quatre et six jours. La durée du flux était supérieure à neuf jours pour 4,5 % de toutes les observations.

Volume de l'écoulement : Dans 78,7 % des observations, le volume a été noté comme étant modéré.

Microrragies : Elles sont survenues à des degrés variables chez 29,5 % des femmes. Le taux le plus élevé de microrragies (12,4 %) a été observé pendant le premier mois de traitement; il est tombé à 6,9 % au cours du 6e mois et à 2,6 % au cours du 18e mois.

Tableau 7 : Comparaison des tensions dysménorrhéique et prémenstruelle

	Dysménorrhée	**Tension prémenstruelle**
Diminution	40,1 %	37,1 %
Pas de changement	46,8 %	52,8 %
Augmentation	6,3 %	3,0 %
Pas comparable	6,8 %	7,1 %

Autres effets secondaires :
Troubles digestifs : Observés chez 10,9 % des patientes et au cours de 2,3 % des intervalles intermenstruels dans cette étude. Des nausées sont apparues chez 8,9 % des patientes, des vomissements chez 2 % d'entre elles. D'autres symptômes digestifs non spécifiés se sont manifestés chez 0,8 % des patientes.

Changements pondéraux : Un gain de poids a été noté chez 44,5 % des patientes, une perte de poids chez 36 % des patientes et aucun changement chez 19,5 % des patientes, par comparaison avec le dernier poids enregistré avant le traitement.

La majorité de celles qui ont pris du poids, soit 553 sur 906 (55 %), ont pris moins de 5 lb.

La majorité de celles qui ont perdu du poids, soit 511 sur 820 (62 %), ont perdu moins de 5 lb.

Thrombophlébite : 69 patientes ont signalé des antécédents de phlébite avant le traitement, mais aucune de ces femmes n'a eu de phlébite ni d'embolie pulmonaire pendant le traitement.

Les autres symptômes signalés sont considérés comme étant essentiellement légers, de faible incidence ou non liés au traitement.

RÉFÉRENCES

1. Directives de la Direction des médicaments. Directives sur le mode d'emploi des contraceptifs oraux à base d'œstrogène et de progestatif. 1994.

2. Moghissi K.S., Snyder F.N. : Studies on Human Cervical Mucus: Mucoids and Their Relation to Sperm Penetration. *Fertil Steril* 1970; 21:234-239.

3. Moghissi K.S. : Cyclic Changes of Cervical Mucus in Normal and Progestin-Treated Women. *Fertil Steril* 1966; 17:663-675.

4. Travaux du symposium sur MICRONOR®, New York, 22 février 1971.

5. Morcos F., Crockford P.M., Beck R.P. : The Effect of Norethindrone With and Without Estrogen on Serum Immunoreactive Luteinizing Hormone Secretion. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112:358-363.

6. Fortier, L., prof. adjoint, Dépt. obstétrique-gynécologie, Univ. de Montréal, Lefebvre, Y., prof. adjoint, Dépt. de physiologie, Univ. de Montréal. Rapport préliminaire sur le métopyrone et l'œstrogène. Données non publiées.

7. Djerassi C., Miramontes L., Rosenkranz G., Sondheimer F. : Steroids. LIV. Synthesis of 19-Nor-17-Ethinyltestosterone and 19-Nor-17-Methyltestosterone. *J Am Chem Soc* 1954; 76:4092.

8. Dorfman D.I. : Control of Fertility in Experimental Animals and Women. Présenté lors de la réunion de la New York Academy of Sciences, 23 mars 1965.

9. Jarret A.S. : Syntex Norethisterone Sourcebook. Syntex Pharmaceutical, Ltd. Maidenhead, Berkshire, Angleterre, mai 1966.

10. Kincl F.A., Dorfman R.I. : The Biological Activity of Estrogen-Free Norethindrone. *Proc Soc Exp Biol Med* 1965; 119:340.

11. McGinty D.A., Djerassi C. : Some Chemical and Biological Properties of 19-Nor-17-Ethinyl-Testosterone. *Ann N Y Acad Sci* 1958; 71:500.

12. Rudel H.W. Low Level Luteal Supplementation. Présenté lors de la réunion de l'International Fertility Society, Ixtapan de la Sal, Mexique, décembre 1964.

13. Hertz R., Waite J.H., Thomas L.B. Progestational Effectiveness of 19-Nor-Ethinyl-Testosterone by Oral Route in Women. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956; 199:418.

14. Cohen M.R. : Cervical Mucorrhea and Spinnbarkeit. Présenté lors du symposium Syntex sur la contraception orale à faible dose, Palo Alto, Californie, 15 juillet 1965.

15. Hammond D.O. : Reaction of the Vaginal Endocrine Smear and Cervical Mucus to Estrogen-Progestogen Therapy. Présenté lors du symposium Syntex sur la contraception orale à faible dose, Palo Alto, Californie, 15 juillet 1965.

16. Martinez-Manautou J., Rudel H.W. Low Dose Continuous Progestogen Therapy. Présenté lors de la réunion de l'International Fertility Society, Stockholm, Suède, 22 juin 1966.

17. Rudel H.W., Kincl F.A. : The Biology of Anti-Fertility Steroids. *Acta Endocrinol* 1966, suppl. 105:1-45.

18. International Planned Parenthood Federation Meeting, avril 1970. Commentaires sur la contraception stéroïdienne, changements génétiques, page 22.

19. Rice-Wray E. *et al* : Pregnancy and Progeny After Hormonal Contraceptives -- Genetic Studies. *J Reprod Med* 1971; 6:90-93.

20. Robinson S.C. : Pregnancy Outcome Following Oral Contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 109:354-358.

21. Gardner L.I. *et al* : 46, XY Female: Anti-Androgenic Effect of Oral Contraceptive? *Lancet* 1970; 2:667-668.

22. Neumann F. *et al* : Effects of Oral Contraceptives on the Fetus. *Lancet* 1970; 2:1258-1259.

23. Garcia, Celso-Ramon : The Oral Contraceptive an Appraisal and Review. *Am J Med Sci* 1967; 253, issue 6:718-727.

24. Série de rapports de l'Organisation mondiale de la santé, N° 326, 1966. Aspects cliniques des œstrogènes oraux, p. 17, N° 6; Effets sur le fœtus et la fécondité ultérieure, 6.1.

25. Tyler E.T. : Current Status of Oral Contraception. *JAMA* 1964; 187:562-565.

26. Huss K. : Progestational Drugs and Masculinization of Female Infants. *JAMA* 1964; 189:71-72.

27. Goldzieher J.W. : Newer Drugs in Oral Contraception. *Med Clin North Am*, mars 1964; 48(2):543.

28. Brain L. *et al* : Some Medical Aspects of Oral Contraceptives. *Lancet* 1964; 2:1329-1332.

29. Éditorial sur les contraceptifs oraux. *Can Med Assoc* J 1963; 89:270-271.

30. Fine E. *et al* : Masculinization of Female Infants Associated with Norethindrone Acetate.

Obstet Gynecol 1963; 22:210-213.

31. Martinez-Manautou J., Maqueo M., Gilbert R.A., Goldzieher J.W. : Human Endometrial Activity of Several New Derivatives of 17-Acctoxyprogesterone. *Fertil Steril* 1962; 13:169.

32. Kupperman H.S. : Brook Lodge Symposium; Progesterone 1961, p. 105.

33. Wilkins L. : Masculinization of Female Fetus Due to Use of Orally Given Progestins. *JAMA* 1960; 172:1028.

34. Wharton L.R. Jr., Scott R.B. : Experimental Production of Genital Lesions with Norethindrone. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 89:701-715.

35. Jacobson B.D. : Hazards of Norethindrone Therapy During Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1962; 84:962-968.

36. Voorhess M.L. : Masculinization of the female Fetus Associated with Norethindrone-Mestranol Therapy during Pregnancy. *J Pediatr* 1967; 71:128-131.

37. Leibow, S.G., Gardner, Lytt I.: Clinical Conference - Genital Abnormalities in Infants Associated with Administration of Progesteroids to Their Mothers. *Pediatrics*, Vol. 26, No. 1, July, 1960.

38. Oral Contraceptives and the fetus. *Br Med J* 1970; 4:39.

39. Notice d’emballage pour Norlestrin. Parke Davis & Company.

40. Pincus G., Chang M.D., Hafez E.S.E., Zarrow M.X., Merrill A. : Effects of Certain 19-Nor Steroids on Reproductive Processes in Animals. *Science* 1956; 124:890.

41. Données internes d'Ortho Pharmaceutique.

42. Board J.A. : Continuous Norethindrone, 0.35 mg, As An Oral Contraceptive Agent. *Am J Obstet Gynecol* 1971, 109:531-535.

43. Progestagen-Only Contraception. *Lancet* 1971; 1:25-26.

44. Taber B.Z. : A Pharmacologic Comparison of Norethindrone and Chlormadinone Acetate. *Int J Fertil* 1966; 11:287-290.

45. Avendano S., Tatum H.J., Rudel H.W., Avendano O. : A Clinical Study with Continuous Low Doses of Megestrol Acetate for Fertility Control: Oil Solution versus tablet formulation. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106:122-127.

46. Mears E., Vessey M.P., Andolsek L., Oven A. : Preliminary Evaluation of Four Oral

Contraceptives Containing Only Progestogens. *Br Med J* 1969; 1:730-734.

47. Howard G. *et al* : Low-Dose Continuous Chlormadinone Acetate as an Oral Contraceptive: A Clinical Trial. *Lancet* 1969; 2:24-26.

48. A Minipill with Minirisks. *Medical World News*, 25 juillet 1969, N° 13.

49. Greater Advantages Seen in Low-Dose Progestogens. *Ob Gyn News*, 4; 13:3.

50. Butler C., Hill H. : Chlormadinone Acetate as Oral Contraceptive: A Clinical Trial. *Lancet* 1969; 1:1116-1119.

51. Foss G.L. *et al* : Contraceptive Action of Continuous Low-Doses of Norgestrel. *Br Med J* 1968, 4:489-491.

52. Martinez-Manautou, J. : Continuous Low-Dose Progestogen for Contraception. IPPF Med Bull décembre 1968; 2(suppl. 5).

53. Jackson M.C. : Experience with Sequential and Low-Dose Progestogen Oral Contraceptives. *Lancet* 1969; 2:540-541.

54. Horne H. Jr., Scott J.M., Underwood R.H. : Microdose Intrauterine Progestogen Associated with Intrauterine Contraceptive Devices. *Int J Fertil* 1970; 15:210-213.

55. Organisation mondiale de la santé. Critères de recevabilité pour l'adoption et l'utilisation continue de méthodes contraceptives. Quatrième édition, 2009. Accessible au : http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789242563887_fre.pdf.

56. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Guidance. Progestogen-only Pills. Clinical Effectiveness Unit. June 2009. Accessible au : www.ffprhc.org.uk/pdfs/CEUGuidanceProgestogenOnlyPill09.pdf.

ARTICLES PERTINENTS

1. Boston Collaborative Drug Surveillance Programme: Oral Contraceptives and Venous Thromboembolic Disease, Surgically Confirmed Gallbladder Disease, and Breast Tumors. Report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Programme. *Lancet* 1973; 1:1399-1404.

2. Bradley D.D., Wingerd J., Petitti D.B., Krauss R.M. et Ramcharan S.: Serum High-Density-Lipoprotein Cholesterol in Women Using Oral Contraceptives, Estrogens and Progestins. *N Eng J Med* 1978; 299(1):17-20.

3. Chi IC. The Progestin-only Pills and the Levonorgestrel-releasing IUD: Two Progestin-only Contraceptives. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1995; 38(4): 872-889.

4. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women: Oral Contraception and Increased Risk of Cerebral Ischemia or Thrombosis. *N Eng J Med* 1973; 288(17):871-878.

5. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women: Oral Contraceptives and Stroke in Young Women-Associated Risk Factors. *JAMA* 1975; 231(7):718-722.

6. Greene G.R. et Sartwell P.E.: Oral Contraceptive Use in Patients with Thromboembolism Following Surgery, Trauma, or Infection. *Am J Pub Health* 1972; 62(5):680-685.

7. Inman W.H.W. et Vessey M.P.: Investigation of Deaths from Pulmonary, Coronary and Cerebral Thrombosis and Embolism in Women of Child-Bearing Age. *Br Med J* 1968; 2:193-199.

8. Kannel W.B., Castelli W.P. et Gordon T.: Cholesterol in the Production of Atherosclerotic Disease. New Perspectives Based on the Framingham study. *Am Int Med* 1979; 90:85-91.

9. Nora J.J., Nora A.H.: Birth Defects and Oral Contraceptives. *Lancet* 1973; 1:941-942.

10. Pasquale S.A., Murphy R.J., Norwood P.K. et McBride L.C.: Results of a Study to Determine the Effects of Three Oral Contraceptives on Serum Lipoprotein Levels. *Fertil Steril* 1982; 38(5):559-563.

11. Royal College of General Practitioners: Oral Contraception and Thromboembolic Disease. *J Coll Gen Pract* 1967; 13:267-279.

12. Royal College of General Practitioners: Oral Contraceptives and Health. 1974; Pitman, Londres, 1-100.

13. Sartwell P.E., Masi A.T., Arthes F.G., Green G.R. et Smith H.E.: Thromboembolism and Oral Contraceptives: An Epidemiologic Case-Control Study. *Am J Epidemiol* 1969; 90:365-380

14. Spellacy WN, Wynn V. Progestogens and the Cardiovascular System: *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142B-Part 2:717-816.

15. The Medical Letter: Oral Contraceptives and the Risk of Cardiovascular Disease. 25 (Issue 640):69-70.

16. Wahl P., Walden C., Knopp R., Hoover J., Wallace R., Heiss G. et Rifkind B.: Effect of Estrogen/Progestin Potency on Lipid/Lipoprotein Cholesterol. *N Eng J Med* 1983; 308:862-867.

17. Vessey M.P. et Doll R.: Investigation of Relation between Use of Oral Contraceptives and Thromboembolic Disease. A Further Report. *Br Med J* 1969; 2:651-657.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrMICRONOR®

Comprimés de noréthindrone, USP

Le présent dépliant s’adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n’est qu’un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de **MICRONOR®**. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d’utiliser ce médicament :
- prévention de la grossesse

Les effets de ce médicament :
MICRONOR® (comprimés) est une pilule à progestatif seul, qui contient une dose faible de noréthindrone non additionnée d’œstrogène. On a démontré qu’il est efficace pour prévenir la grossesse lorsqu’il est pris selon les indications du médecin. La grossesse comporte toujours plus de risques que le fait de prendre des contraceptifs oraux, sauf chez les fumeuses âgées de plus de 35 ans.

Les contraceptifs oraux à progestatif seul agissent de plusieurs façons, parmi lesquelles :

1. Ils préviennent l’ovulation (libération de l’ovule par l’ovaire) dans la moitié des cycles environ.

2. Ils modifient le mucus produit par le col de l’utérus, ce qui a pour effet de ralentir la progression des spermatozoïdes à travers ce mucus et dans l’utérus.

3. Ils influencent également d’autres hormones, les trompes de Fallope et la muqueuse tapissant l’intérieur de l’utérus.

Efficacité des contraceptifs oraux :
La pilule à progestatif seul est légèrement moins efficace que les contraceptifs oraux combinés. Le taux d’échec typique, lié à des pilules prises en retard ou oubliées, est estimé à environ 5 %.

Les contraceptifs oraux combinés ont un taux d’efficacité de plus de 99 pour cent pour la prévention de la grossesse lorsque :

- la pilule est prise **DE LA FAÇON INDIQUÉE**, et
- la quantité d’œstrogène est de 20 microgrammes ou plus.

Un taux d’efficacité de 99 pour cent signifie que si 100 femmes prenaient des contraceptifs oraux pendant un an, une seule femme dans ce groupe deviendrait enceinte.

Le risque de devenir enceinte augmente lors d’une utilisation incorrecte.

Autres moyens de prévenir la grossesse :
Il existe d’autres méthodes de contraception. Elles sont généralement moins efficaces que les contraceptifs oraux mais, lorsqu’elles sont bien appliquées, elles peuvent être suffisamment efficaces pour de nombreuses femmes.

Le tableau suivant donne les taux de grossesses observés pour différentes méthodes de contraception, ainsi que pour l’absence de contraception. Les taux indiqués représentent le nombre de femmes sur 100 qui deviendraient enceintes en un an.

Taux de grossesses par année pour 100 femmes :

Méthode	Taux
Pilule combinée	moins de 1 à 2
Dispositif intra-utérin (DIU)	moins de 1 à 6
Pilule à progestatif seul†	1 à 5
Condom avec spermicide (gelée ou mousse)	1 à 6
Condom	2 à 12
Diaphragme avec spermicide (gelée ou mousse)	3 à 18
Spermicide	3 à 21
Éponge avec spermicide	3 à 28
Cape cervicale avec spermicide	5 à 18
Continence périodique, toutes méthodes	2 à 20
Aucune contraception	60 à 85

† Environ 1 utilisatrice de pilules à progestatif seul sur 200 deviendra enceinte au cours de la première année d'utilisation si elle prend toutes ses pilules parfaitement (c'est-à-dire à la même heure, tous les jours). Environ 1 utilisatrice « typique » de pilules à progestatif seul sur 20 (y compris les femmes qui prennent leurs pilules en retard ou qui oublient d'en prendre) devient enceinte au cours de la première année d'utilisation.

Les taux de grossesses varient grandement parce que toutes les personnes ne pratiquent pas une même méthode de contraception avec la même attention et la même régularité. (Cette observation ne s’applique pas aux DIU puisqu’ils sont implantés dans l’utérus.) Les femmes qui font preuve de rigueur peuvent s’attendre à des taux de grossesses se situant vers le bas de la fourchette. Les autres peuvent s’attendre à des taux de grossesses qui se situent davantage vers le milieu de la

fourchette.

L'utilisation efficace des méthodes de contraception autres que les contraceptifs oraux et les DIU nécessite un peu plus d'effort que le simple fait de prendre un comprimé par jour, mais il s'agit d'un effort que de nombreux couples parviennent à accomplir avec succès.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
La pilule à progestatif seul ne convient pas à toutes les femmes. Chez un petit nombre de femmes, des effets secondaires graves peuvent survenir. Votre médecin peut vous conseiller si vous avez une affection quelconque qui entraînerait un risque pour vous. L'utilisation de la pilule anticonceptionnelle devrait toujours être supervisée par votre médecin.

Vous ne devriez pas utiliser MICRONOR® si vous présentez ou avez présenté une des affections mentionnées ci-dessous ou si vous vous trouvez dans l'une des situations suivantes :

- pertes sanguines vaginales anormales de cause inconnue;
- tabagisme si vous êtes âgée de plus de 35 ans;
- cancer connu ou présumé du sein;
- tumeurs hépatiques, bénignes ou cancéreuses;
- maladie active du foie;
- si vous prenez certains médicaments contre l'épilepsie (crises convulsives) ou contre la tuberculose (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**);
- grossesse confirmée ou présumée;
- réaction allergique à la noréthindrone ou à tout autre ingrédient de MICRONOR® (voir **Les ingrédients non médicinaux sont**).

Les ingrédients médicinaux sont :
la noréthindrone.

Les ingrédients non médicinaux sont :
laque au D&C vert n° 5, laque au D&C jaune n° 10, lactose, stéarate de magnésium, polyvinylpyrrolidone et amidon.

Les formes posologiques sont :
Les comprimés MICRONOR® (noréthindrone) sont disponibles pour un régime de 28 jours.

La plaquette DISCRET de 28 jours contient :
28 comprimés VERTS renfermant chacun 0,35 mg de noréthindrone.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

La cigarette augmente le risque d'effets indésirables graves au niveau du cœur et des vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs oraux âgées de plus de 35 ans. Les femmes ne devraient pas fumer.

Les contraceptifs oraux NE PROTÈGENT PAS contre les infections sexuellement transmissibles (IST), y compris le VIH/sida.

Pour obtenir une protection contre les IST, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex ou en polyuréthane EN MÊME TEMPS que les contraceptifs oraux.

Il existe également des affections que votre médecin voudra suivre de près ou qui pourraient l'amener à vous recommander une méthode de contraception autre que les contraceptifs oraux.

AVANT d'utiliser MICRONOR®, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous êtes touchée par l'une des situations suivantes :

- affections du sein (masse dans les seins) ou antécédents familiaux de cancer du sein
- diabète
- tabagisme
- migraines
- dépression
- fibromes utérins
- grossesse ou allaitement
- chirurgie programmée.

Vous devriez également informer votre médecin de vos antécédents familiaux de caillots sanguins, de crises cardiaques ou d'accidents vasculaires cérébraux.

Si vous voyez un autre médecin, informez-le que vous utilisez MICRONOR®.

Dites à votre médecin s'il est prévu que vous fassiez des tests de laboratoire, car certains tests sanguins peuvent être influencés par les contraceptifs oraux.

Dites également à votre médecin si une chirurgie **MAJEURE** est programmée pour vous. Vous devez consulter votre médecin concernant l'arrêt de MICRONOR® quatre semaines avant la chirurgie et

une période de non-utilisation d'une certaine durée après la chirurgie ou pendant le repos au lit.

MICRONOR® ne doit être utilisé que sous la supervision d'un médecin, avec un suivi régulier pour identifier les effets secondaires associés à son utilisation. Vos visites peuvent inclure une vérification de la tension artérielle, un examen des seins, un examen abdominal et un examen pelvien, y compris un frottis cervical (« test Pap »). Rendez visite à votre médecin au plus tard trois mois après l'examen initial. Par la suite, voyez-le au moins une fois par an.

N'utilisez MICRONOR® que sur le conseil de votre médecin et suivez soigneusement toutes les instructions qui vous ont été données. Vous devez utiliser la pilule anticonceptionnelle exactement comme elle vous a été prescrite, autrement vous pouvez devenir enceinte. Si vous et votre médecin décidez que, pour vous, les avantages de MICRONOR® l'emportent sur les risques, vous devriez savoir ce qui suit :

RISQUES ASSOCIÉS À MICRONOR®

1. Grossesse extra-utérine

Une grossesse extra-utérine est une grossesse en dehors de l'utérus. Comme les pilules à progestatif seul protègent contre la grossesse, les risques d'une grossesse en dehors de l'utérus sont très faibles. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez des pilules à progestatif seul, vous présentez un risque légèrement plus élevé d'avoir une grossesse extra-utérine que les utilisatrices de certaines autres méthodes de contraception.

2. Kystes ovariens

Ces kystes sont de petites poches remplies de liquide dans l'ovaire. Ils sont plus fréquents chez les utilisatrices de pilules à progestatif seul que chez les utilisatrices de la plupart des autres méthodes de contraception. Ils disparaissent habituellement sans traitement et entraînent rarement des problèmes.

MISE EN GARDE : Si vous éprouvez des douleurs soudaines ou intenses dans le bas de l'abdomen ou au ventre, vous pourriez présenter une grossesse extra-utérine ou un kyste ovarien. Dans ce cas, vous devriez contacter immédiatement votre médecin ou votre clinique.

3. Cancer du sein

Certaines études réalisées chez des femmes utilisant des contraceptifs oraux combinés, contenant à la fois un œstrogène et un progestatif, ont signalé une augmentation du risque de cancer du sein, en particulier chez les femmes jeunes; cette augmentation est apparemment liée à la durée de l'utilisation. Des données permettent de déterminer que l'utilisation de pilules à progestatif seul pourrait également augmenter ce risque.

Chez les femmes qui prennent la pilule à progestatif seul, plus l'arrêt de ce traitement se fait à un âge avancé, plus le taux de diagnostics de cancer du sein est élevé.

Les principaux facteurs de risque du cancer du sein sont l'âge et des antécédents marqués de cancer du sein dans la famille (mère ou sœur). Parmi les autres facteurs de risque établis figurent l'obésité, le fait de ne jamais avoir eu d'enfant et le fait d'avoir eu une première grossesse à terme à un âge avancé.

Certaines utilisatrices de contraceptifs oraux peuvent courir un risque plus élevé d'avoir un cancer du sein avant la ménopause, laquelle survient vers l'âge de 50 ans. Ces femmes peuvent être des utilisatrices de longue date des contraceptifs oraux (plus de huit ans) ou des femmes qui ont commencé à les utiliser à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, l'utilisation de contraceptifs oraux peut accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué. Un diagnostic précoce peut toutefois réduire l'effet du cancer du sein sur l'espérance de vie d'une femme. Les risques liés aux contraceptifs oraux semblent être faibles; cependant, il est recommandé pour toutes les femmes de se faire examiner les seins par un médecin tous les ans.

DEMANDEZ CONSEIL À VOTRE MÉDECIN SUR LA FAÇON DE PRATIQUER L'AUTO-EXAMEN DES SEINS ET FAITES CET EXAMEN RÉGULIÈREMENT.

4. Cancer du col de l'utérus

Certaines études ont mis en évidence une fréquence plus élevée de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Cependant, cette constatation peut être liée à d'autres facteurs que l'utilisation de contraceptifs oraux et les données sont insuffisantes pour déterminer si l'utilisation de pilules à progestatif seul augmente le risque de développer un cancer du col de l'utérus.

5. Tumeurs du foie

Dans de rares cas, les contraceptifs oraux combinés peuvent être à l'origine de tumeurs bénignes du foie. Ces tumeurs bénignes du foie peuvent se rompre et entraîner des hémorragies internes fatales. De plus, on

a noté une association possible, mais non certaine, entre les contraceptifs oraux combinés et des cancers du foie dans des études où quelques femmes atteintes de ces cancers très rares avaient été des utilisatrices de contraceptifs oraux combinés de longue date. Les données qui permettraient de déterminer si les pilules à progestatif seul augmentent le risque de tumeurs du foie restent insuffisantes.

6. Femmes diabétiques

On doit habituellement modifier la dose d'insuline des femmes diabétiques qui prennent des pilules à progestatif seul. Si vous êtes diabétique, vous ferez probablement l'objet d'un suivi médical plus attentif.

7. Utilisation durant une grossesse

Ne prenez jamais de contraceptifs oraux si vous croyez être enceinte. Ils n'empêcheront pas la grossesse de se poursuivre. Rien n'indique non plus que la pilule à progestatif seul puisse avoir un effet néfaste sur le développement d'un enfant. Vous devriez vérifier auprès de votre médecin les risques pour un enfant à naître de tout médicament pris pendant la grossesse.

8. Utilisation après une grossesse, une fausse couche ou un avortement

Votre médecin vous conseillera sur le moment approprié pour la reprise de MICRONOR® après un accouchement, une fausse couche ou un avortement thérapeutique.

9. Grossesse après l'arrêt de MICRONOR®

Vous serez menstruée lorsque vous cesserez de prendre MICRONOR®. Vous devriez retarder la grossesse jusqu'à la prochaine menstruation, quatre à six semaines plus tard. Demandez conseil à votre médecin sur les autres méthodes de contraception que vous pourriez utiliser pendant cette période.

10. Utilisation pendant l'allaitement

Chez la majorité des femmes les contraceptifs à progestatif seul tels que MICRONOR® n'ont pas d'effet sur la quantité ou la qualité du lait maternel ni sur la durée de la lactation. Toutefois, des cas isolés de diminution de la production du lait maternel ont été signalés dans le cadre de la surveillance postcommercialisation. Des études sur différents contraceptifs oraux à progestatif seul ont montré que de petites quantités de progestatif passent dans le lait maternel des mères qui allaitent, entraînant ainsi un taux décelable d'hormones stéroïdiennes dans le plasma du nourrisson.

Aucun effet indésirable n'a été observé sur la santé, la croissance ou le développement du nourrisson.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments peuvent interagir avec les pilules anticonceptionnelles et les rendre moins efficaces pour la prévention de la grossesse, ou augmenter la survenue de saignements intermenstruels. Vous pouvez aussi avoir besoin d'utiliser une méthode de contraception non hormonale pendant un cycle au cours duquel vous prenez des médicaments qui peuvent diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux.

Les médicaments qui peuvent interagir avec MICRONOR® incluent :

- des médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (p. ex., primidone, phénytoïne, carbamazépine, rufinamide);
- des médicaments contre la tuberculose (p. ex., rifampicine, rifabutine);
- des médicaments utilisés contre le VIH/SIDA (p. ex., nelfinavir, inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir, darunavir, (fos)amprénavir, lopinavir, névirapine);
- (fos)aprépitant (médicament utilisé contre les nausées);
- bosentan (médicament utilisé contre l'hypertension pulmonaire);
- des antifongiques (griséofulvine);
- des remèdes à base de millepertuis (utilisés principalement pour le traitement des humeurs dépressives); et
- des sédatifs et des hypnotiques (p. ex., benzodiazépines, barbituriques, hydrate de chloral, glutéthimide, méprobamate).

La pilule peut également interférer avec le fonctionnement d'autres médicaments.

Veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament ou produit à base de plantes, même ceux qui ne nécessitent pas de prescription. Dites également à tout autre médecin ou dentiste qui vous prescrit un autre médicament (ou au pharmacien qui le délivre) que vous utilisez MICRONOR®. Ils peuvent vous dire si vous avez besoin d'utiliser une méthode de contraception auxiliaire et, si c'est le cas, pendant combien de temps.

Cette liste d'interactions médicamenteuses possibles avec MICRONOR® *n'est pas complète. Veuillez communiquer avec votre médecin pour obtenir plus de renseignements sur les interactions médicamenteuses.*

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

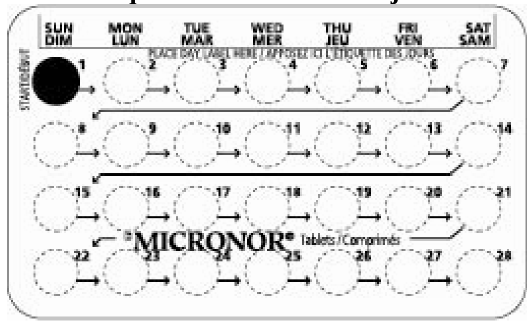
COMMENT PRENDRE MICRONOR® (PILULE À PROGESTATIF SEUL) :

1. **LISEZ CES INSTRUCTIONS**
   - avant de commencer à prendre la pilule;
   - chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.

2. **REGARDEZ VOTRE DISTRIBUTEUR DE PILULES**
   DISTRIBUTEUR DE 28 PILULES : 28 pilules actives (avec une hormone) à prendre chaque jour pendant 28 jours.

VÉRIFIEZ ÉGALEMENT la plaquette de pilules pour les instructions indiquant 1) où commencer et 2) dans quel sens continuer.

Plaquette DISCRET de 28 jours



3. Il pourrait être préférable d'utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex., des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée) pendant les sept premiers jours du premier cycle d'utilisation de la pilule. Il s'agit là d'une méthode auxiliaire au cas où vous oublieriez de prendre vos pilules, le temps de vous y habituer.

4. **En cas de traitement médical quelconque, assurez-vous de dire à votre médecin que vous prenez des contraceptifs oraux.**

5. **DE NOMBREUSES FEMMES ONT DE LÉGÈRES PERTES SANGUINES OU DES TACHETURES OU ONT DES NAUSÉES AU COURS DES TROIS PREMIERS MOIS.** Si vous vous sentez malade, n'arrêtez pas de prendre la pilule; habituellement, la situation se corrige d'elle-même. S'il n'y a pas d'amélioration, consultez votre médecin ou votre clinique. L'effet secondaire le plus commun des pilules à progestatif seul est un changement des saignements menstruels. Vos menstruations peuvent survenir plus tard ou plus tôt que prévu et vous pouvez présenter de très légers saignements intermenstruels.

6. **LE FAIT D'OMETTRE DE PRENDRE VOTRE PILULE PEUT ÉGALEMENT CAUSER DE LÉGÈRES PERTES SANGUINES OU TACHETURES**, même si vous prenez les pilules manquantes par la suite. Vous pouvez également avoir un peu la nausée les jours où vous prenez deux pilules pour rattraper les pilules omises.

7. **SI VOUS OMETTEZ DE PRENDRE VOS PILULES À QUELQUE MOMENT QUE CE SOIT, VOUS POUVEZ TOMBER ENCEINTE. VOUS COUREZ LE PLUS GRAND RISQUE DE DEVENIR ENCEINTE :**
   - lorsque vous commencez un distributeur en retard;
   - lorsque vous prenez votre pilule avec plus de 3 heures de retard ou lorsque vous omettez de prendre une ou plusieurs pilules.

8. **ASSUREZ-VOUS DE TOUJOURS AVOIR SOUS LA MAIN :**
   - **UNE MÉTHODE DE CONTRACEPTION AUXILIAIRE** (comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée) que vous pourrez utiliser comme méthode auxiliaire si vous omettez de prendre vos pilules; et
   - **UN AUTRE DISTRIBUTEUR PLEIN.**

9. **SI VOUS AVEZ DES VOMISSEMENTS OU LA DIARRHÉE OU SI VOUS PRENEZ CERTAINS MÉDICAMENTS,** vos pilules pourraient ne pas être aussi efficaces qu'elles devraient l'être. Utilisez une méthode auxiliaire, comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée, jusqu'à ce que vous puissiez consulter votre médecin ou votre clinique.

10. **SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE DEUX MOIS DE SUITE,** discutez avec votre médecin ou le personnel de votre clinique des moyens qui pourraient faciliter la prise de la pilule, ou encore de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.

11. **IL N'EST PAS NÉCESSAIRE D'ARRÊTER**

DE PRENDRE DES PILULES ANTICONCEPTIONNELLES POUR SE DONNER UNE PÉRIODE DE REPOS.

12. SI VOUS NE TROUVEZ PAS ICI LA RÉPONSE À VOS QUESTIONS, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.

QUAND COMMENCER LE *PREMIER* DISTRIBUTEUR DE PILULES

LISEZ CES INSTRUCTIONS :

- avant de commencer à prendre la pilule;
- chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.

VOS COMPRIMÉS MICRONOR® SONT PRÉSENTÉS DANS UN DISTRIBUTEUR DE 28 JOURS. Avec ce type de contraceptif, vous prenez 28 pilules qui contiennent une seule hormone, un progestatif.

POUR COMMENCER À PRENDRE LES PILULES À PROGESTATIF SEUL

1. **LE PREMIER JOUR DE VOTRE MENSTRUATION (SAIGNEMENT) EST LE PREMIER JOUR DE VOTRE CYCLE.** Dans le cas des comprimés MICRONOR®, il est préférable de commencer votre premier distributeur de pilules à progestatif seul le premier jour de votre menstruation (Jour 1)†. Vous continuez ensuite à prendre un comprimé par jour jusqu'à ce que votre plaquette soit vide. Sans omettre un seul jour, continuez ensuite à prendre les comprimés MICRONOR® à partir d'une nouvelle plaquette.

† Si vous décidez de prendre votre première pilule à progestatif seul un autre jour, utilisez une méthode de contraception auxiliaire (comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée) chaque fois que vous avez des rapports sexuels au cours des 48 heures suivantes.

2. En cas d'avortement spontané ou provoqué, vous pouvez commencer à prendre les pilules à progestatif seul dès le lendemain.

3. Prenez une pilule à la même heure tous les jours, pendant 28 jours. Commencez un nouveau distributeur le jour suivant, **EN FAISANT BIEN ATTENTION DE NE PAS SAUTER DE JOUR.** Votre menstruation devrait survenir au cours des sept derniers jours d'utilisation de ce distributeur. Les comprimés MICRONOR® doivent être pris chaque jour, même lorsque vous avez des saignements menstruels.

MODE D'EMPLOI DE LA PLAQUETTE DISCRET. SUIVEZ CE MODE D'EMPLOI ATTENTIVEMENT :

1. **<u>Début jour 1</u> :** Sur la plaquette DISCRET, apposez l'étiquette de jours qui commence par le jour 1 de votre cycle menstruel (le jour 1 est la première journée de votre menstruation). Par exemple, si la première journée de votre menstruation est un mardi, apposez l'étiquette qui commence par **MAR** à l'endroit prévu.

   OU

   <u>Début le dimanche</u> : Aucune étiquette de jours n'est nécessaire. La plaquette DISCRET est imprimée pour commencer un dimanche (le premier dimanche **<u>qui suit</u>** le début de votre menstruation; si votre menstruation commence un dimanche, commencez à prendre vos pilules **<u>ce jour-là</u>**).

2. Apposez l'étiquette de jours là où vous lisez « Apposez ici l'étiquette des jours ». Le fait d'avoir l'étiquette affichant les jours de la semaine apposée sur la plaquette DISCRET vous rappellera qu'il faut prendre votre pilule tous les jours.

3. Pour commencer à prendre les pilules, prenez celle qui se trouve dans le cercle rouge (là où vous lisez le mot **DÉBUT**). Cette pilule devrait correspondre à la journée de la semaine à laquelle vous prenez votre première pilule. Pour retirer la pilule, poussez-la à travers le fond de la plaquette DISCRET.

4. Le jour suivant, prenez la prochaine pilule dans la même rangée, toujours en avançant de gauche à droite (→). Chaque rangée commence toujours le même jour de la semaine.

SI VOUS ALLAITEZ

1. Si votre enfant est nourri totalement au sein (si vous ne lui donnez pas d'aliments ni de formules pour nourrissons), vous pouvez commencer à prendre vos pilules 6 semaines après l'accouchement.

2. Si votre enfant est nourri partiellement au sein (si vous lui donnez également des aliments ou une formule pour nourrissons), vous devriez commencer à prendre vos pilules 3 semaines après l'accouchement.

SI VOUS CHANGEZ DE TYPE DE PILULES

1. Si vous passez des pilules combinées aux pilules à progestatif seul et si vous suiviez un régime de 21 jours auparavant, prenez la première pilule à progestatif seul le jour qui suit la prise de la dernière pilule combinée active. Si vous suiviez un régime de 28 jours, ne prenez aucune des 7 pilules inactives du distributeur de pilules combinées. De nombreuses femmes ont des règles irrégulières quand elles adoptent des pilules à progestatif seul, mais il s'agit là d'un effet normal auquel il faut s'attendre.

2. Si vous passez des pilules à progestatif seul aux pilules combinées, prenez la première pilule combinée active le premier jour de votre menstruation, même si votre distributeur de pilules à progestatif seul n'est pas fini.

3. Si vous allaitez, vous pouvez passer à une autre méthode de contraception à n'importe quel moment, à l'exception toutefois des pilules combinées qui sont à éviter tant que vous allaitez votre enfant ou au moins pendant 6 mois après l'accouchement.

QUE FAIRE DURANT LE MOIS

1. **PRENEZ UNE PILULE À LA MÊME HEURE TOUS LES JOURS JUSQU'À CE QUE LE DISTRIBUTEUR SOIT VIDE.** Les pilules à progestatif seul doivent être prises à la même heure chaque jour puisque leur effet est lié au temps. Chaque fois que vous prenez une pilule en retard, et surtout si vous oubliez une pilule, vous augmentez le risque de tomber enceinte.
   - Essayez d'associer la prise de votre pilule à une activité régulière comme un repas ou le coucher.
   - Ne sautez pas de pilule même si vous avez des saignements entre les menstruations ou si vous avez des nausées.
   - Ne sautez pas de pilule même si vous n'avez pas de rapports sexuels fréquents.

2. **LORSQUE VOUS AVEZ TERMINÉ UN DISTRIBUTEUR DE 28 PILULES**
   - Commencez le nouveau distributeur LE JOUR SUIVANT. Prenez une pilule tous les jours. Ne sautez pas de journée entre les deux distributeurs.

<u>Surdose</u> :

Les symptômes de surdosage peuvent inclure des nausées, des vomissements et un saignement vaginal. L'information recueillie à partir des cas d'ingestion accidentelle de contraceptifs oraux par un enfant ne met en évidence aucun effet grave.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

QUE FAIRE SI VOUS OMETTEZ DE PRENDRE DES PILULES

SI VOUS AVEZ DÉPASSÉ DE PLUS DE 3 HEURES LE MOMENT HABITUEL DE LA PRISE DE VOTRE PILULE À PROGESTATIF SEUL OU SI VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE VOTRE PILULE

1. Prenez la pilule dès que vous vous apercevez de l'omission.
2. Puis prenez les pilules suivantes à l'heure habituelle.
3. Mais assurez-vous d'utiliser une méthode de contraception auxiliaire (comme un condom et/ou un spermicide) chaque fois que vous avez des rapports sexuels au cours des 48 heures suivantes.

Si vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire quand vous oubliez des pilules, continuez à prendre vos pilules à progestatif seul et utilisez une méthode de contraception auxiliaire jusqu'à ce que vous puissiez en discuter avec votre médecin ou le personnel de votre clinique.

Assurez-vous de toujours avoir sous la main :

- une méthode de contraception auxiliaire (comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée) que vous pourrez utiliser si vous oubliez de prendre vos pilules;
- un autre distributeur plein.

SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE DEUX MOIS DE SUITE, DISCUTEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU LE PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE des moyens qui pourraient faciliter la prise de la pilule ou de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Certaines utilisatrices de contraceptifs oraux peuvent

ressentir des effets secondaires. L'effet secondaire le plus commun des pilules à progestatif seul est un changement des saignements menstruels. Les règles peuvent survenir soit plus tard soit plus tôt que prévu. On peut également observer de très légers saignements entre les menstruations ou l'absence de menstruations. La prise de pilules en retard ou l'omission de pilules peut entraîner des saignements ou des tachetures.

Les effets secondaires moins fréquents des pilules à progestatif seul incluent les maux de tête, une sensibilité des seins, les nausées, les vomissements, la fatigue, le gain de poids, les étourdissements, l'acné, l'apparition de nouveaux poils sur le visage ou le corps, la perte des cheveux, les éruptions cutanées, les douleurs abdominales, le jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse) et les grossesses tubaires.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptômes/effets		Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et consultez votre médecin ou votre pharmacien
Fréquent	Saignement vaginal anormal	✓	
Peu fréquents	Douleur intense et soudaine dans le bas de l'abdomen	✓	
	Réaction allergique		✓

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver dans son emballage d'origine, entre 15 et 30 °C. Garder hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
  - par la poste à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance, ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet[MC] Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :
http://www.janssen.ca
ou en communiquant avec le promoteur, Janssen Inc., au : 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781

Ce dépliant a été préparé par :
Janssen Inc.
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : décembre 2012